

Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтионов по реакции Биджинелли в условиях микроволнового облучения

Аринова А.Е.,^а Фазылов С.Д.,^б Нуркенов О.А.,^б Болдашевский А.В.^б

^аКарагандинский Государственный Университет им. Е.А. Букетова
Казахстан, 100028, г. Караганда, ул. Университетская, 28, e-mail: Arinova.777@mail.ru

^бТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК»,
Казахстан, 100008, г. Караганда, ул. Алиханова, 1; e-mail: faziosu@rambler.ru

Приведены результаты изучения трехкомпонентной конденсации 4-морфолинобензальдегида, тиомочевины и ацетоуксусного эфира (реакция Биджинелли) в условиях конвекционной и микроволновой активации в присутствии катализатора.

Введение

В настоящее время значительно увеличивается число публикаций по химии 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов, получаемых трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли, что связано не только с их препаративной доступностью, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [1]. Привлекательность реакции Биджинелли состоит в простоте введения в структуру продуктов заместителей, легко превращаемых в различные функциональные группы, которые необходимы для дальнейших синтезов. Также в реакциях Биджинелли можно варьировать исходные реагенты, катализаторы и растворители. Однако в классическом варианте эта однократная реакция обычно требует продолжительного времени 10-15 часов.

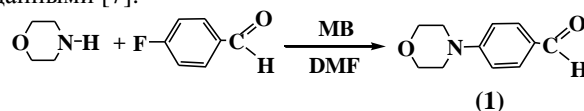
Известно, что применение микроволновой активации приводит к значительному сокращению реакционного времени – от нескольких часов или суток до нескольких минут. Скорость реакции при этом увеличивается в десятки и сотни раз. Использование микроволнового облучения позволяет также проводить многие синтезы, которые не удастся провести в стандартных классических условиях, а также приводит к изменению селективности и направлению реакций [2-4].

С целью поиска новых биологически активных соединений среди производных 3,4-дигидропиримидинтионов нами изучено взаимодействие трехкомпонентной системы – этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 4-морфолино-бензальдегида и тиомочевины. Для интенсификации процесса протекания данной реакции и определения характера образующихся продуктов нами был применен метод микроволновой активации.

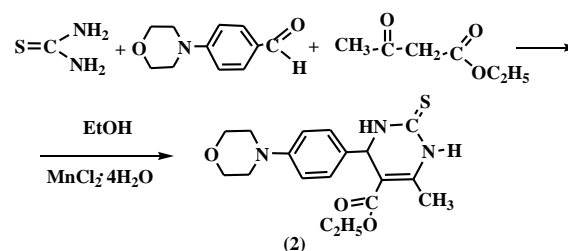
Результаты и обсуждение

В реакции Биджинелли можно варьировать различные реагенты. В научной литературе много данных с участием ароматических альдегидов и их производных [5,6]. В настоящей работе в качестве

альдегидной компоненты нами был использован 4-морфолинобензальдегид (1), синтезированный нуклеофильным замещением атома фтора в 4-фторбензальдегиде на морфолин [5,6]. Использование других циклических аминов – алкалоида цитизина и анабазина, имеющих объемные каркасы молекулы, не привели к целевым продуктам. В условиях конвекционного нагрева взаимодействие морфолина с 4-фтор-бензальдегидом осуществлялось в среде ДМФА в присутствии поташа при кипячении в течение 15-18 ч на глицириновой бане с выходом конечного продукта 58%. Установлено, что применение микроволновой активации (150-500Вт) позволяет значительно сократить время реакции (до 20-35 мин). Строение 4-фторбензальдегида подтверждено аналитическими и спектральными данными [7].



Типичная реакция Биджинелли с участием ацетоуксусного эфира, альдегида и (тио)мочевины обычно в стандартных условиях осуществляется в присутствии соляной и серной кислот, более предпочтительным является использование неорганических солей – кислот Льюиса. В стандартных условиях при кипячении в среде этилового спирта взаимодействие тиомочевины, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 4-морфолинобензальдегида в присутствии $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ привело к образованию этил-6-метил-4-(4-морфолинофенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина карбоксилата (2) с выходом 80%.



Реакцию в условиях микроволнового облучения проводили при различных значениях мощности и времени облучения, а также в среде различных растворителей (этиловый спирт, ДМФА). Установлено, что применение микроволновой активации реакционных компонентов в среде ДМФА время реакции удается сократить с 8-10 часов до 1 часа при мощности облучения 500 Вт. В результате с выходом 75% был получен продукт (2), представляющий собой желтоватое порошкообразное вещество, растворимое в органических растворителях.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3235, 3120 (NH), 1720, 1690 (C=O). Спектр ЯМР¹H (400 МГц), δ , м.д.: 10.22с (CHO) и 7.65 и 7.05д (ArH) (соед.1); 1.14т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) ³J 7.2 Гц), 4.03 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) ³J 7.2 Гц), 7.03 с (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.6уш.с и 9.06с (1H, NH) (соед.2).

Экспериментальная часть

Синтез 4-морфолинобензальдегида (1) в условиях конвекционного нагрева. К раствору 1,50г (0,02 моль) 4-фторбензальдегида в 15 мл ДМФА добавляли 2,32г (0,022 моль) морфолина и 1,73г поташа. Реакционную смесь кипятили глицериновой бане с обратным холодильником при температуре 140-150°C в течение 20 ч. Затем в реакционную массу добавляли 100 мл воды и продукт экстрагировали этилацетатом три раза по 60 мл. Объединенный раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали досуха. Полученный осадок перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход целевого продукта 2,12г (54%), т.пл. 69-70°C. Найдено, %: С 69.39; Н 7.05; N 7.52. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ Вычислено, %: С 69.09; Н 6.85; N 7.32.

Синтез 4-морфолинобензальдегида (1) в условиях микроволнового облучения. К раствору 1,50г (0,02 моль) 4-фторбензальдегида в 15 мл ДМФА добавляли 2,32г (0,022 моль) морфолина и 1,73г поташа. Реакционную массу подвергли микроволновому облучению в микроволновой установке LG MS2022G при мощности облучения 500 Вт в течение 30 минут, с небольшими перерывами. Затем в реакционную массу добавляли 100 мл воды и продукт экстрагировали этилацетатом три раза по 60 мл. Объединенный раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , упаривали досуха. Полученный осадок перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход целевого продукта 3,93 г (67%), т.пл. 69-70°C.

Синтез этил-6-метил-4-(4-морфолинофенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина карбоксилата в классических условиях (2). В круглодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл снабженную обратным холодильником поместили 5,7г (0,03) моль 4-морфолинобензальдегид, 3,9г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46г (0,041 моль) тиомочевины, 6,5г (0,032 моль) катализатор $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и 50 мл ДМФА. Реакционную смесь кипятили в течение 8-10 часов. Обработка реакционной смеси осуществлялась путем сливания реакционную смесь в холодную воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, перекристаллизовывали из этанола. Выходы конечного продукта 8,6 г (80%), т.пл. 263-264°C. Найдено, %: С 60.31; Н 6.91; N 12.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ Вычислено, %: С 59.81; Н 6.41; N 11.63.

Синтез этил-6-метил-4-(4-морфолинофенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина карбоксилата (2) в условиях микроволновой активации. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 5,7г (0,03) моль 4-морфолинобензальдегид, 3,9г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46г (0,041 моль) тиомочевины, 6,5г (0,032 моль) катализатор $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и 50 мл ДМФА. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 1 часа при мощности облучения 500 Вт. Обработка реакционной смеси осуществлялась путем сливания реакционную смесь в холодную воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали, перекристаллизовывали из этанола. Выход конечного продукта 8,7 г (81%).

Библиографический список

- 1 Kotharkar S.A., Nagawade R.R., Shinde D.B.// *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2006. No2. P. 17-21.
- 2 Villemin D., Martin B., Bar N. // *Molecules*. 1998, 3, 88-93.
- 3 Lacova M., Gasparova R., Loos D., Liptay T., Pronayova N.// *Molecules*. 2000. No5. P.167-178.
- 4 Кубракова И.В., Мясоедова Г.В., Еремин С.А.. //ЖАХ. 2006. С.27-34.
- 5 Дьяченко Е.В., Глухарева Т.В., Николаенко Е.Ф., Ткачев А.В., Моржерин Ю.Ю.// *Известия Академии Наук Сер. хим.* 2004. №6. С.1191-1198.
- 6 Карпе С. О. // *Molecules*. 1998. №3. P.1-94.
- 7 Атлас спектров ароматических и гетероциклических соединений. Новосибирск: Наука. 1974.